℞ THUỐC BÁN THEO ĐƠN EU GMP

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

GON SA ATZETI

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần
Mỗi viên nén bao phim chứa:
Atorvastatin calci trihydrat tương đương Atorvastatin ..... 10 mg
Ezetimibe ..... 10 mg
Tá dược: *Cellactose 80, copovidon, natri starch glycolat, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, polysorbat 80, Dầu thầu dầu.*

2. Mô tả sản phẩm
Viên nén dài bao phim màu trắng, một mặt có dập logo, mặt kia có dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói
Hộp 3 vỉ x 10 viên.
Hộp 6 vỉ x 10 viên.
Hộp 10 vỉ x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?
GON SA ATZETI có chứa 2 hoạt chất có tác dụng làm giảm cholesterol trong máu là: atorvastatin và ezetimibe.
GON SA ATZETI được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (cholesterol xấu) và triglycerid trong máu. Ngoài ra, GON SA ATZETI còn làm tăng nồng độ HDL-cholesterol (cholesterol tốt). GON SA ATZETI được sử dụng cho những bệnh nhân không kiểm soát được nồng độ cholesterol bằng chế độ ăn kiêng và tập luyện thể dục. Bạn nên tiếp tục chế độ ăn ít cholesterol trong thời gian sử dụng thuốc.
GON SA ATZETI không làm giảm cơn đau tim và đột quỵ hiệu quả hơn so với khi chỉ sử dụng atorvastatin.
Chưa rõ tính an toàn và hiệu quả của GON SA ATZETI khi sử dụng cho trẻ em.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?
- Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.
- Bác sỹ sẽ thông báo cho bạn liều lượng và thời gian dùng thuốc.
- Bác sỹ có thể thay đổi liều cho bạn nếu cần thiết.
- Chỉ nên bóc thuốc ra khỏi vỉ ngay trước khi uống.
- Uống GON SA ATZETI một lần mỗi ngày, có thể kèm hoặc không kèm với thức ăn. Để dễ nhớ, bạn nên uống thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày.
- Bạn nên uống nguyên viên, không được nghiền, nhai hoặc hòa tan viên trước khi uống.
- Bạn nên gặp bác sỹ thường xuyên để kiểm tra nồng độ cholesterol và kiểm tra các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra của thuốc. Bác sỹ có thể thực hiện xét nghiệm máu để kiểm tra tình trạng gan của bạn trước khi sử dụng GON SA ATZETI và trong quá trình điều trị.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?
Không nên dùng thuốc này nếu bạn:
- Đang có các vấn đề về gan hoặc các kết quả xét nghiệm máu lặp lại cho thấy có vấn đề về gan.
- Mẫn cảm với ezetimibe, atorvastatin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Đang mang thai hoặc có kế hoạch mang thai. GON SA ATZETI có thể gây hại cho thai nhi. Nếu bạn là phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản, bạn nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả khi đang sử dụng thuốc. Ngừng sử dụng GON SA ATZETI và thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn phát hiện mình mang thai khi đang sử dụng GON SA ATZETI.
- Phụ nữ đang cho con bú hoặc có kế hoạch cho con bú vì GON SA ATZETI có khả năng đi vào sữa mẹ và gây hại cho trẻ sơ sinh. Không được cho con bú nếu đang sử dụng GON SA ATZETI.

7. Tác dụng không mong muốn
GON SA ATZETI có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm:
- **Vấn đề về cơ:** GON SA ATZETI có thể gây các vấn đề về cơ nghiêm trọng, có thể dẫn đến các vấn đề về thận, bao gồm suy thận. Bạn có thể có nguy cơ cao hơn bị tác dụng phụ này nếu đang sử dụng một số loại thuốc khác cùng với GON SA ATZETI.
  Thông báo ngay cho bác sỹ nếu:
  - Bạn bị đau cơ, căng hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu bạn bị sốt hoặc cảm thấy mệt mỏi hơn bình thường khi đang sử dụng GON SA ATZETI.
  - Nếu các vấn đề về cơ không khỏi sau khi đã ngưng sử dụng GON SA ATZETI. Bác sỹ sẽ làm thêm các xét nghiệm để chẩn đoán nguyên nhân của vấn đề này.
- **Vấn đề về gan:** Bác sỹ nên làm các xét nghiệm máu để kiểm tra tình trạng gan trước khi sử dụng GON SA ATZETI và khi bạn có các triệu chứng của vấn đề về gan khi đang sử dụng GON SA ATZETI. Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn có các triệu chứng sau.
  - Cảm thấy mệt mỏi hoặc yếu.
  - Chán ăn/ mất cảm giác ngon miệng.
  - Đau ở vùng trên thắt lưng.
  - Nước tiểu sậm màu.
  - Vàng da hoặc phần trắng của mắt.

  Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn:
- Có các phản ứng dị ứng bao gồm sưng mặt, môi, lưỡi và/ hoặc họng có thể gây ra khó thở hoặc khó nuốt, có thể cần điều trị ngay
- Buồn nôn và nôn.
- Nước tiểu nâu hoặc tối màu.
- Cảm thấy mệt mỏi hơn bình thường.
- Đau dạ dày.
- Phản ứng dị ứng trên da.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của GON SA ATZETI bao gồm:
- Đau cơ và đau toàn thân.
- Thay đổi chức năng gan.

Ngoài các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, ezetimibe hoặc atorvastatin còn gây ra các tác dụng: Đau khớp, tiêu chảy, vấn đề về gân, suy giảm trí nhớ, lo lắng, trầm cảm.
Thuốc có thể có tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?
Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.
Thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang sử dụng các loại thuốc để điều trị:
- Hệ miễn dịch.
- Cholesterol.
- Nhiễm khuẩn.
- Ngừa thai.
- Suy tim.
- HIV hoặc AIDS.
- Viêm gan C.
- Gout.

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn dùm một lượng lớn nước ép bưởi chùm hoặc dùng nhiều hơn 2 ly rượu mỗi ngày.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?
Nếu bạn quên dùng 1 liều, bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo như bình thường. Không dùng gấp đôi liều để bù lại cho liều đã quên.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc
Hỏi ý kiến bác sỹ trước khi dừng thuốc. Nếu bạn ngừng sử dụng GON SA ATZETI, nồng độ cholesterol có thể tăng lên trở lại.
Nếu bạn có câu hỏi gì thêm, hãy hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?
Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.
Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C, và ngoài tầm với của trẻ em.
Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều
Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sỹ và trung tâm y tế gần nhất mặc dù có thể không có dấu hiệu hoặc triệu chứng ngộ độc nào.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?
Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này
Trước khi sử dụng GON SA ATZETI, thông báo cho bác sỹ nếu bạn:
- Có vấn đề về tuyến giáp.
- Có vấn đề về thận.
- Bị đái tháo đường.
- Đau cơ hoặc yếu cơ không rõ lý do.
- Uống nhiều hơn 2 ly rượu mỗi ngày hoặc có các vấn đề về gan.
- Có bất kỳ vấn đề về sức khỏe nào khác.

Sử dụng GON SA ATZETI với một số thuốc hoặc chất khác có thể làm tăng nguy cơ gặp phải các vấn đề về cơ hoặc các tác dụng không mong muốn khác.
Cảnh báo liên quan đến tá dược
GON SA ATZETI có chứa lactose (Cellactose 80), thông báo cho bác sỹ nếu bạn không dung nạp với bất kỳ loại đường nào.
GON SA ATZETI có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có khả năng gây đau bụng, tiêu chảy.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:
Phụ nữ có thai
GON SA ATZETI chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc có kế hoạch mang thai.
GON SA ATZETI được dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản chỉ khi nào những bệnh nhân này thực hiện các biện pháp tránh thai hiệu quả.
Nếu bạn mang thai trong khi dùng GON SA ATZETI, cần ngưng thuốc ngay lập tức và thông báo với bác sỹ.
Phụ nữ cho con bú
GON SA ATZETI chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú do khả năng bài tiết qua sữa mẹ. Bởi vì nguy cơ các tác dụng không mong muốn xảy ra trên trẻ sơ sinh, phụ nữ đang sử dụng GON SA ATZETI không được cho con bú.
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC
Những tác dụng không mong muốn của GON SA ATZETI có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần trọng khi lái xe và vận hành máy móc đến khi bạn biết được tác dụng của GON SA ATZETI đến bạn.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1.DƯỢC LỰC HỌC
Cơ chế tác dụng
Cholesterol trong huyết tương có nguồn gốc từ hấp thu ở ruột và tổng hợp nội sinh. GON SA ATZETI có chứa ezetimibe và atorvastatin, hai chất có tác dụng giảm lipid huyết bằng nhiều cơ chế khác nhau.
Ezetimibe
Nhóm dược lý: Nhóm thuốc điều hòa lipid khác.
Mã ATC: C10AX09.
Ezetimibe làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương bằng cách ức chế hấp thu cholesterol ở ruột non. Đích tác dụng của ezetimibe là protein vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), tham gia vào quá trình hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol huyết, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với nhóm giả dược. Ezetimibe không gây những tác dụng có ý nghĩa lâm sàng trên nồng độ của các vitamin tan trong dầu (vitamin A, D và E) và không làm giảm tổng hợp hormon steroid.
Ezetimibe không ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan hoặc làm tăng bài tiết acid mật. Ezetimibe phân bố tại bề mặt niêm mạc của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm cung cấp cholesterol từ ruột vào gan. Điều này làm giảm lượng cholesterol dự trữ ở gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong máu. Cơ chế tác dụng này bổ sung cho bổ sung cho cơ chế giảm cholesterol của nhóm các chất statin.
Atorvastatin
Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase.
Mã ATC: C10AA05.
Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế HMG-CoA reductase tổng hợp cholesterol ở gan và tăng số lượng thụ thể LDL ở bề mặt tế bào gan, tăng cường bắt giữ và dị hóa LDL; atorvastatin cũng làm giảm tổng hợp LDL và số lượng tiểu phân LDL.
Dược lực học
Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh sự tăng nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và Apo B, các thành phần protein chính LDL thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch ở người. Ngoài ra, giảm HDL-C cũng liên quan đến sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rằng tỉ lệ bệnh lý tim mạch và tử vong phụ thuộc trực tiếp vào nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C và tỉ lệ nghịch với nồng độ HDL-C. Giống như LDL, các lipoprotein giàu triglycerid và giàu cholesterol, bao gồm các lipoprotein tỉ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỉ trọng trung bình (IDL) và các tàn dư, cũng có thể thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch. Tác động độc lập của việc tăng nồng độ HDL-C hoặc giảm nồng độ triglycerid đến nguy cơ bệnh mạch vành, bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong chưa được xác định.
Atorvastatin cũng như một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lực trên người. Gan là vị trí tác dụng chính của thuốc và cũng là cơ quan chính tổng hợp cholesterol và dị hóa LDL. Liều sử dụng của thuốc nên phụ thuộc vào hiệu quả làm giảm LDL-C, thay vì phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết tương. Liều sử dụng cho từng cá nhân nên được dựa trên đáp ứng điều trị.

2.DƯỢC ĐỘNG HỌC
Viên kết hợp atorvastatin/ezetimibe 10/10 mg có sinh khả dụng tương đương với sử dụng đồng thời 2 viên atorvastatin và ezetimibe riêng lẻ với liều tương ứng.
Hấp thu
Ezetimibe
Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu và phần lớn chuyển thành dạng hợp chất liên hợp có hoạt tính (ezetimibe-glucuronid).
Atorvastatin
Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được từ 1 - 2 giờ sau khi uống. Mức độ hấp thu tỉ lệ thuận với liều atorvastatin. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin (thuốc gốc) xấp xỉ 14% và hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase toàn thân đạt khoảng 30%. Sinh khả dụng thấp là do chuyển hóa ở niêm mạc dạ dày - ruột và/ hoặc chuyển hóa lần đầu qua gan. Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin thấp hơn (khoảng 30%, cả C_{max} và AUC) khi dùng thuốc vào buổi tối so với buổi sáng. Tuy nhiên, sự giảm nồng độ LDL-C thì giống nhau bất kể thời gian dùng thuốc trong ngày.
Ảnh hưởng của thức ăn đến sự hấp thu thuốc kết hợp Atorvastatin/ Ezetimibe
Khi dùng kèm viên *Atorvastatin/ Ezetimibe* 80/10 mg với chế độ ăn nhiều chất béo làm giảm AUC và C_{max} của atorvastatin lần lượt là 11% và 35% và làm giảm AUC của ezetimibe dạng không liên hợp 2%, tăng C_{max} của ezetimibe dạng không liên hợp 10%.
Thuốc kết hợp Atorvastatin/ Ezetimibe có thể dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn.
Phân bố
Ezetimibe
Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid gắn kết tốt với protetin huyết tương (> 90%).
Atorvastatin
Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 lít. Atorvastatin gắn kết với protein huyết tương hơn 98%. Tỉ lệ thuốc trong máu/ huyết tương xấp xỉ 0,25 cho thấy thuốc ít thấp vào tế bào hồng cầu. Dựa trên quan sát ở chuột, atorvastatin có thể được bài tiết vào sữa mẹ.
Chuyển hóa và thải trừ
Ezetimibe
Ezetimibe chủ yếu được chuyển hóa qua ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronid và sau đó qua mật và bài tiết qua thận. Một số ít quá trình chuyển hóa bằng phản ứng oxy hóa đã được quan sát thấy trên tất cả các loài thử nghiệm.
Ở người, ezetimibe được chuyển hóa nhanh chóng thành ezetimibe-glucuronid. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là những hợp chất thường được phát hiện trong huyết tương, chiếm khoảng 10 - 20% và 80 - 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronide được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải khoảng 22 giờ đối với cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronid. Đồ thị liên quan giữa thời gian và nồng độ huyết tương có nhiều đỉnh, cho thấy có thể thuốc có chu trình gan ruột.
Sau khi uống ^{14}C-ezetimibe (20 mg) ở người, tổng lượng ezetimibe (ezetimibe và ezetimibe-glucuronid) chiếm khoảng 93% tổng lượng phóng xạ trong huyết tương. Sau 48 giờ, không phát hiện sự phát xạ trong huyết tương.
Chất phóng xạ dùng để điều trị đã được tìm thấy trong phân và nước tiểu lần lượt khoảng 78% và 11% sau khi thu thập trong 10 ngày. Ezetimibe là thành phần chính trong phân và chiếm khoảng 69% liều dùng, trong khi ezetimide-glucuronid là thành phần chính trong nước tiểu và chiếm khoảng 9% liều ezetimibe sử dụng.
Atorvastatin
Atorvastatin được chuyển hóa thành dẫn xuất *ortho-* và *para*-hydroxy hóa hoặc các sản phẩm oxy hóa. *Trên in vitro, sự ức chế HMG-CoA reductase của chất chuyển hóa ortho- và para-hydroxy hóa tương đương với atorvastatin.* Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Nghiên cứu trên *in vitro* cho thấy tầm quan trọng của chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4, nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên khi dùng chung với erythromycin, một chất ức chế CYP 3A4. Ở động vật, chất chuyển hóa *ortho*-hydroxy tiếp tục trải qua quá trình glucuronid hóa.
Atorvastatin và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa ở gan và/ hoặc ngoài gan; tuy nhiên, thuốc không trải qua chu trình gan ruột. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương ở người khoảng 14 giờ, nhưng thời gian để hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase giảm một nửa là từ 20 đến 30 giờ do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống, ít hơn 2% liều atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu.
Đối tượng đặc biệt
Người cao tuổi
Ezetimibe
Nồng độ trong huyết tương ezetimibe cao hơn 2 lần ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) so với người trẻ tuổi khi sử dụng liều 10 mg/ngày trong vòng 10 ngày.
Atorvastatin
Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin cao hơn (khoảng 40% với C_{max} và 30% với AUC) ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) so với người trẻ tuổi. Các dữ liệu lâm sàng cho thấy tác dụng giảm LDL tốt hơn ở bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi.
Trẻ em
Chưa rõ tính an toàn và hiệu quả khi sử dụng cho bệnh nhân trẻ em.
Giới tính
Ezetimibe
Nồng độ trong huyết tương ở phụ nữ hơi cao hơn so với nam giới (khoảng 20%) khi sử dụng liều 10 mg/ngày trong vòng 10 ngày.
Atorvastatin
Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin ở phụ nữ khác với nam giới (cao hơn khoảng 20% với C_{max} và 10% với AUC). Tuy nhiên, tác dụng giảm LDL-C tương đương giữa nam và nữ.
Chủng tộc
Ezetimibe
Dựa trên dữ liệu của các nghiên cứu dược động học, không có sự khác nhau về dược động học giữa người da trắng, da đen và người châu Á.
Bệnh nhân suy gan
Ezetimibe
AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh từ 5 đến 6) so với người khỏe mạnh khi dùng liều đơn 10 mg. AUC trung bình của ezetimibe toàn phần và ezetimibe tăng khoảng 3 - 4 lần và 5 - 6 lần tương ứng ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh từ 7 - 9) và suy gan nặng (Child-Pugh từ 10 - 15). Khi sử dụng liều 10 mg/ngày trong 14 ngày ở bệnh nhân suy gan trung bình, AUC trung bình của ezetimibe toàn phần và ezetimibe tăng khoảng 4 lần ở cả ngày thứ 1 và ngày thứ 14 so với người khỏe mạnh.
Atorvastatin
Ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính do rượu, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin tăng đáng kể. C_{max} và AUC tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân Child-Pugh A. C_{max} và AUC tăng tương ứng 16 lần và 11 lần ở bệnh nhân Child-Pugh B.
Bệnh nhân suy thận
Ezetimibe
AUC trung bình của ezetimibe toàn phần, ezetimibe-glucuronid và ezetimibe ở bệnh nhân suy thận nặng (Cr_{Cl} ≤ 30 mL/phút/1,73 m²) tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh khi sử dụng liều đơn 10 mg.
Atorvastatin
Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương và tác dụng giảm LDL-C của atorvastatin.
Bệnh nhân thẩm phân máu
Atorvastatin
Mặc dù chưa có nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, nhưng việc thẩm phân máu sẽ không làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin vì phần lớn thuốc gắn kết với protein huyết tương
Tương tác thuốc
Không có tương tác dược động học đáng kể nào khi sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Chưa thấy có tương tác dược động học chuyên biệt nào với thuốc kết hợp Atorvastatin/ Ezetimibe được báo cáo.
Cytochrom P450:
Sự chuyển hóa của ezetimibe không bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế hay cảm ứng cytochrom P450.
Atorvastatin được chuyển hóa bởi CYP 3A4. Sử dụng đồng thời thuốc kết hợp Atorvastatin/ Ezetimibe có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác phụ thuộc vào khả năng tác động lên CYP 3A4.

3. CHỈ ĐỊNH
Liệu pháp sử dụng thuốc làm thay đổi nồng độ lipid huyết *chỉ nên* là một phần trong phác đồ điều trị ở những bệnh nhân có nguy cơ *đáng kể bị xơ vữa* động mạch do tăng cholesterol huyết. Thuốc được *chỉ định để bổ trợ cho chế* độ ăn khi sử dụng chế độ ăn giảm chất béo bão hòa, cholesterol và các phương pháp không dùng thuốc khác không cho đáp ứng thích hợp.
Tăng lipid huyết nguyên phát.
GON SA ATZETI được chỉ định để làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) ở bệnh nhân tăng lipid huyết nguyên phát (tăng lipid huyết gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) hoặc tăng lipid huyết hỗn hợp.
Giới hạn chỉ định
Không có sự gia tăng lợi ích trên tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong của viên kết hợp atorvastatin/ezetimibe so với atorvastatin.
Viên kết hợp chưa được nghiên cứu trên rối loạn lipid huyết typ I, III, IV và V Fredrickson.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG
Liều dùng
Liều khởi đầu khuyến cáo của GON SA ATZETI: 1 viên/ ngày.
Sau khi bắt đầu điều trị 2 tuần, cần xét nghiệm nồng độ lipid trong máu để điều chỉnh liều GON SA ATZETI theo tương ứng.
Liều dùng nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân dựa trên mức độ lipid huyết tương. Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là phản ứng có hại đối với hệ cơ.
Cách dùng:
GON SA ATZETI dùng theo đường uống vào bất kỳ thời thời điểm nào trong ngày, có thể dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn.
Nên uống nguyên viên, không được nhai, nghiền hoặc hòa tan viên trước khi uống.
Bệnh nhân nên theo một chế độ ăn ít cholesterol khi bắt đầu sử dụng thuốc và tiếp tục theo chế độ ăn uống này trong suốt thời gian điều trị.
Sử dụng chung với các thuốc khác
Các chất bắt giữ acid mật
GON SA ATZETI nên được sử dụng trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ so với thời điểm sử dụng các loại thuốc bắt giữ acid mật.
Cyclosporin, clarithromycin, itraconazol và một số chất ức chế protease
Ở bệnh nhân đang sử dụng cyclosporin hoặc các chất ức chế HIV protease (tipranavir cộng ritonavir) hoặc chất ức chế viêm gan C protease (telaprevir) nên tránh sử dụng GON SA ATZETI. Ở bệnh nhân đang sử dụng lopinavir cộng với ritonavir, thận trọng khi chỉ định GON SA ATZETI và nên sử dụng với liều thấp nhất có hiệu quả. Ở bệnh nhân đang dùng clarithromycin, itraconazol hoặc bệnh nhân HIV đang uống saquinavir cộng với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir với ritonavir liều ezetimibe/ atorvastatin nên giới hạn ở mức 10/20 mg. Ở bệnh nhân sử dụng nelfinavir hoặc boceprevir, liều ezetimibe/ atorvastatin nên giới hạn ở mức 10/40 mg và các đánh giá lâm sàng cần thiết để đảm bảo đã sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.
Amiodaron
Khi dùng phối hợp với Amiodaron, không nên dùng

quả liều atrovastatin 20mg/ngày
Các thuốc giảm lipid khác
Không khuyến cáo kết hợp GON SA ATZETI với gemfibrozil.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với atorvastatin, ezetimibe hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang bị bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase gan không rõ lý do trong thời gian dài
- Phụ nữ đang mang thai hoặc có kế hoạch mang thai. GON SA ATZETI có thể gây hại cho thai nhi. Nồng độ cholesterol và triglycerid tăng lên trong thời kỳ mang thai bình thường, cholesterol và các dẫn xuất của cholesterol cần thiết cho sự phát triển của thai nhi. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và sự gián đoạn sử dụng thuốc giảm lipid huyết trong thời kỳ mang thai ít ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp điều trị tăng cholesterol huyết nguyên phát. Không có đầy đủ các nghiên cứu về sử dụng atorvastatin/ ezetimibe trên phụ nữ có thai. Tuy nhiên, trong một số ít các trường hợp, dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy khi phơi nhiễm với thuốc nhóm statin trong tử cung. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ, không có bằng chứng cho thấy atorvastatin gây quái thai. GON SA ATZETI chỉ được chỉ định cho phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản khi bệnh nhân đã dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả và đã được thông báo về các nguy cơ tiềm ẩn của thuốc. Nếu bệnh nhân có thai khi đang dùng thuốc này, nên ngưng sử dụng ngay GON SA ATZETI và bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.
- Phụ nữ đang cho con bú hoặc có kế hoạch cho con bú vì GON SA ATZETI có khả năng đi vào sữa mẹ và gây hại cho trẻ sơ sinh. Không được cho con bú nếu đang sử dụng GON SA ATZETI.

6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh lý cơ/ Hội chứng tiêu cơ vân

Atorvastatin

Các trường hợp hiếm gặp tiêu cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu đã được ghi nhận khi sử dụng atorvastatin và các thuốc khác cùng nhóm. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ cho hội chứng tiêu cơ vân. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ hơn về những tác động lên hệ cơ xương.

Atorvastatin, giống như các statin khác, đôi khi gây bệnh về cơ, như đau cơ hoặc yếu cơ kèm theo sự gia tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên. Việc sử dụng đồng thời liều cao atorvastatin với một số thuốc nhất định như cyclosporin và chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ clarithromycin, itraconazol và các chất ức chế protease trong điều trị HIV) làm tăng nguy cơ bị các bệnh về cơ/ Hội chứng tiêu cơ vân.

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh tự miễn, liên quan đến sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: Suy nhược cơ bắp và tăng nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh, tình trạng này vẫn duy trì mặc dù đã ngưng điều trị statin; sinh thiết cơ cho thấy cơ bị hoại tử nhưng không có dấu hiệu của viêm; triệu chứng cải thiện khi sử dụng các tác nhân ức chế miễn dịch.

Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Nguy cơ bệnh cơ khi điều trị với statins tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn xuất acid fibric, erythromycin, clarithromycin, telaprevir, sự kết hợp của các chất ức chế protease HIV, bao gồm saquinavir với ritonavir, lopinavir với ritonavir, tipranavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir cộng ritonavir, niacin, hoặc thuốc chống nấm loại azol. Các bác sỹ xem xét điều trị kết hợp với GON SA ATZETI và dẫn xuất acid fibric, erythromycin, clarithromycin, kết hợp của saquinavir và ritonavir, lopinavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, thuốc chống nấm azol hoặc niacin nên cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ tiềm ẩn và nên theo dõi cẩn thận các bệnh nhân về các dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ, căng hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong giai đoạn tăng liều của một trong hai thuốc. Nên sử dụng liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi dùng đồng thời với các thuốc trên. Cần nhắc tiến hành các xét nghiệm creatin phosphokinase định kỳ nhưng không đảm bảo rằng việc theo dõi chặt chẽ sẽ ngăn cản sự xuất hiện của chứng đau cơ nghiêm trọng.

Một số trường hợp mắc bệnh về cơ, bao gồm tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời atorvastatin với colchicin, nên thận trọng khi chỉ định GON SA ATZETI với colchicin.

GON SA ATZETI nên được tạm ngưng ở những bệnh nhân đang mắc bệnh cơ cấp tính nghiêm trọng hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (ví dụ: nhiễm khuẩn nặng, huyết áp thấp, một phẫu thuật, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết, điện giải và động kinh không kiểm soát).

Ezetimibe

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có sự gia tăng bệnh lý cơ và hội chứng tiêu cơ vân liên quan đến ezetimibe khi so sánh với nhóm đối chứng (giả dược hoặc statin đơn trị). Tuy nhiên, bệnh lý cơ và hội chứng tiêu cơ vân được biết là một phản ứng không mong muốn của các thuốc statin và các thuốc hạ lipid khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên là 0,2% ở nhóm ezetimibe so với 0,1% ở nhóm giả dược và 0,1% đối với nhóm ezetimibe kết hợp statin so với 0,4% ở nhóm statin đơn trị. Nguy cơ độc tính đối với cơ xương tăng lên khi sử dụng liều cao statin, bệnh nhân cao tuổi (> 65), suy giáp, suy thận, và tùy thuộc vào statin được sử dụng, sử dụng đồng thời các thuốc khác.

Dữ liệu về quá trình lưu hành trên thị trường của ezetimibe, trường hợp bệnh lý cơ và hội chứng tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đã dùng statin trước khi bắt đầu dùng ezetimibe. Tuy nhiên, tiêu cơ vân đã được báo cáo với đơn trị liệu bằng liệu pháp ezetimibe và dùng ezetimibe cùng với các tác nhân có liên quan đến tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân, như các dẫn xuất acid fibric. Dùng đồng thời GON SA ATZETI với fenofibrat nên được ngừng ngay lập tức khi có dấu hiệu hoặc nghi ngờ các bệnh lý cơ. Sự hiện diện các triệu chứng về cơ và nồng độ creatin phosphokinase > 10 lần giới hạn trên là chỉ dấu cho bệnh lý cơ.

Enzym gan

Atorvastatin

Statins, giống như một số liệu pháp giảm lipid khác, có liên quan đến bất thường chỉ số sinh hóa về chức năng gan. Enzym gan trong huyết thanh tăng kéo dài (> 3 lần giới hạn trên và xuất hiện từ 2 lần trở lên) xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ những bệnh này tương ứng là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% đối với liều 10, 20, 40 và 80 mg atorvastatin.

Một bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng của atorvastatin đã bị vàng da. Tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan không gây vàng da hoặc các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng ở những bệnh nhân khác. Khi giảm liều hoặc ngưng dùng, nồng độ transaminase trở lại hoặc gần về mức trước khi điều trị và không để lại di chứng. 18 trong số 30 bệnh nhân có nồng độ enzym gan cao kéo dài tiếp tục được điều trị bằng atorvastatin với liều thấp hơn.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỷ lệ tăng nồng độ transaminase gan kéo dài (≥ 3 lần giới hạn trên) tương tự nhau giữa ezetimibe (0,5%) và giả dược (0,3%).

Trong các nghiên cứu lâm sàng kết hợp của ezetimibe đồng thời với atorvastatin, tỷ lệ tăng nồng độ transaminase gan kéo dài (≥ 3 lần giới hạn trên) là 0,6% đối với bệnh nhân được điều trị với ezetimibe và atorvastatin. Việc tăng nồng độ transaminase thường không có triệu chứng, không liên quan đến chứng ứ mật, và trở lại bình thường sau khi ngưng điều trị.

Atorvastatin/ Ezetimibe

Khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị với GON SA ATZETI và lặp lại theo chỉ dẫn lâm sàng. Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, đã có báo cáo hiếm gặp về gây suy gan (có thể tử vong hoặc không) ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm atorvastatin. Nếu có tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/ hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị với GON SA ATZETI, ngưng thuốc kịp thời. Nếu không xác định được nguyên nhân nào khác, không dùng lại GON SA ATZETI.

GON SA ATZETI nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng GON SA ATZETI cho bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân.

Chức năng nội tiết

Tăng HbA1c và nồng độ đường huyết lúc đói đã được báo cáo với các chất ức chế reductase HMG-CoA, bao gồm atorvastatin.

Statins ngăn cản quá trình tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể làm suy tuyến thượng thận và/ hoặc tuyến sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng atorvastatin không làm giảm nồng độ cortisol huyết tương hoặc làm suy tuyến thượng thận và ezetimibe không làm giảm sản xuất hormon steroid tuyến thượng thận. Tác dụng của statin đối với khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu ở số lượng đầy đủ bệnh nhân.

Ảnh hưởng, nếu có, trên trục tuyến yên - sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh vẫn chưa rõ. Cần thận trọng khi sử dụng GON SA ATZETI đồng thời với các loại thuốc có thể làm giảm hoạt tính của các hormon steroid nội sinh như ketoconazol, spironolactôn, và cimetidin.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân mới bị đột quỵ hoặc tai biến mạch máu não

Trong một nghiên cứu phòng chống đột quỵ do giảm nồng độ cholesterol (SPARCL) với atorvastatin 80 mg so với giả dược được thực hiện ở 4731 bệnh nhân không có bệnh tim mạch mãn tính bị đột quỵ hoặc tai biến mạch máu não trong vòng 6 tháng, tỷ lệ đột quỵ do chảy máu não cao hơn được thấy trong nhóm atorvastatin 80 mg so với giả dược (2,3% atorvastatin so với 1,4% giả dược).

Ngộ độc thần kinh trung ương

Atorvastatin

Xuất huyết não đã được thấy ở chó cái điều trị trong khoảng 3 tháng với liều 120 mg/kg/ngày. Xuất huyết não và tổn thương thần kinh thị giác đã được quan sát ở một nhóm chó cái khác sử dụng atorvastatin trong vòng 11 tuần với liều 280 mg/kg/ngày trước khi chết trong tình trạng suy sụp. Liều 120 mg/kg/ngày dẫn đến phơi nhiễm toàn thân gấp 16 lần so với người sử dụng liều tối đa dành cho người 80 mg/ngày. Cơ cứng đã được phát hiện ở 2 chó đực (dùng liều 10 mg/kg/ngày và 120 mg/kg/ngày). Không phát hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở chuột nhắt khi sử dụng liều 400 mg/kg/ngày trong vòng 2 năm và ở chuột cống với liều 100 mg/kg/ngày.

Tổn thương trên các mạch máu ở thần kinh trung ương, đặc trưng bởi xuất huyết, phù và các tế bào đơn nhân xâm nhập ra vùng ngoài mạch đã được quan sát thấy ở chó khi được điều trị với các thuốc khác thuộc cùng nhóm.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Chưa rõ tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân trẻ em.

Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe đồng thời với atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng, 1166 bệnh nhân 65 tuổi trở lên (bao gồm 291 người từ 75 tuổi trở lên). Hiệu quả và tính an toàn của atorvastatin/ ezetimibe tương tự nhau giữa những bệnh nhân này và những người trẻ tuổi. Sự nhạy cảm cao hơn của một số người cao tuổi không thể loại trừ được. Bởi vì cao tuổi (≥65 tuổi) là một yếu tố nguy cơ cho bệnh cơ, nên thận trọng khi chỉ định GON SA ATZETI cho người cao tuổi.

Không cần hiệu chỉnh liều GON SA ATZETI ở người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định sử dụng GON SA ATZETI cho bệnh nhân đang bị bệnh gan hoặc tăng transaminase gan liên tục không rõ nguyên nhân.

Bệnh nhân suy thận

Tiền sử bị suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ cho bệnh lý cơ liên quan đến statin. Cần theo dõi chặt chẽ các tác động đến cơ xương ở nhóm bệnh nhân này. Không cần hiệu chỉnh liều GON SA ATZETI ở bệnh nhân suy thận.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

GON SA ATZETI có chứa lactose (Cellactose 80), bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

GON SA ATZETI có chứa dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy và polysorbat 80 có thể gây dị ứng.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

GON SA ATZETI chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc có kế hoạch mang thai. Nồng độ cholesterol và triglycerid tăng lên trong quá trình mang thai bình thường, cholesterol và các dẫn xuất của cholesterol cần thiết cho sự phát triển của thai nhi. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và sự gián đoạn sử dụng thuốc giảm lipid huyết trong thời kỳ mang thai ít ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp điều trị tăng cholesterol huyết nguyên phát. Không có đầy đủ các nghiên cứu về sử dụng atorvastatin/ ezetimibe trên phụ nữ có thai. Tuy nhiên, trong một số ít các trường hợp, dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy khi phơi nhiễm với thuốc nhóm statin trong tử cung.

Statin có thể gây hại cho thai nhi khi dùng trên phụ nữ mang thai. Bởi vì GON SA ATZETI chứa atorvastatin, GON SA ATZETI được dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản chỉ khi nào những bệnh nhân sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và đã được thông báo về các nguy cơ tiềm ẩn của thuốc. Nếu phụ nữ mang thai trong khi dùng GON SA ATZETI, cần ngưng thuốc ngay lập tức và thông báo với bệnh nhân một lần nữa về các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và sự thiếu kiến thức về lợi ích lâm sàng khi tiếp tục sử dụng thuốc.

Phụ nữ cho con bú

GON SA ATZETI chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú.

Trong các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe và atorvastatin có thể được bài tiết qua sữa. Hiện chưa rõ khả năng thuốc có được bài tiết qua sữa người, nhưng một lượng nhỏ thuốc cũng nhóm với atorvastatin đã được phát hiện trong sữa người.

Bởi vì nguy cơ các tác dụng không mong muốn xảy ra trên trẻ sơ sinh, phụ nữ đang sử dụng GON SA ATZETI không được cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Những tác dụng không mong muốn của GON SA ATZETI có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần trọng khi lái xe và vận hành máy móc đến khi bạn biết được tác dụng của GON SA ATZETI đến bạn.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Nguy cơ các bệnh lý cơ trong khi điều trị với thuốc nhóm statin tăng lên khi sử dụng kết hợp với các dẫn xuất của acid fibric, niacin với liều dùng để điều chỉnh lipid huyết, cyclosporin và các chất ức chế CYP 3A4 mạnh (như clarithromycin, chất ức chế HIV protease và itraconazol)

Các chất ức chế mạnh cytochrom P450 3A4

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Sử dụng atorvastatin đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác và tăng hiệu quả phụ thuộc vào tác động ức chế trên CYP3A4. Bởi vì GON SA ATZETI chứa atorvastatin, nguy cơ mắc các bệnh lý cơ trong khi điều trị với GON SA ATZETI tăng lên khi sử dụng đồng thời với:

Clarithromycin: AUC của atorvastatin tăng lên đáng kể khi sử dụng 80 mg atorvastatin chung với clarithromycin (500 mg x 2 lần/ ngày) so với khi dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở bệnh nhân đang sử dụng clarithromycin nên sử dụng đơn kết hợp ezetimibe/atorvastatin với liều không vượt quá 10/20 mg.

Các chất ức chế protease: AUC của atorvastatin tăng lên đáng kể khi sử dụng chung với các chất ức chế HIV protease, cũng như chất ức chế viêm gan C protease so với khi dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở bệnh nhân HIV đang sử dụng tipranavir cộng với ritonavir hoặc bệnh nhân viêm gan C đang sử dụng telaprevir, nên tránh sử dụng GON SA ATZETI. Ở bệnh nhân HIV đang sử dụng lopinavir cộng với ritonavir, thận trọng khi sử dụng GON SA ATZETI và sử dụng liều thấp nhất có thể. Ở bệnh nhân đang sử dụng saquinavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir với ritonavir, liều phối hợp ezetimibe/atorvastatin không nên vượt quá 10/20 mg và nên thận trọng khi sử dụng. Ở bệnh nhân HIV đang sử dụng nelfinavir hoặc bệnh nhân viêm gan C đang sử dụng boceprevir, liều phối hợp ezetimibe/atorvastatin không nên vượt quá 10/40 mg và khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng.

Itraconazol: AUC của atorvastatin tăng lên đáng kể khi sử dụng 40 mg atorvastatin chung với itraconazol 200 mg. Do đó, bệnh nhân đang sử dụng itraconazol không nên sử dụng dạng kết hợp ezetimibe/atorvastatin vượt quá liều 10/20 mg.

Cyclosporin

Atorvastatin và chất chuyển hóa atorvastatin là cơ chất của protein vận chuyển OATP1B1. Các chất ức chế OATP1B1 (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày so với nhóm dùng atorvastatin đơn độc. Ngoài ra, ezetimibe và cyclosporin dùng đồng thời có thể làm tăng sự phơi nhiễm cả ezetimibe và cyclosporin. Mức độ phơi nhiễm ezetimibe có thể tăng lên ở bệnh nhân suy thận nặng.

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời GON SA ATZETI và cyclosporin.

Nước ép bưởi chùm

Nước ép bưởi chùm có chứa các thành phần có thể ức chế CYP3A4 và làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt khi dùng nước ép bưởi chùm vượt quá 1,2 lít/ ngày.

Gemfibrozil

Do làm tăng nguy cơ các bệnh lý cơ/ hội chứng tiêu cơ vân khi sử dụng chung các chất ức chế HMG-CoA reductase và gemfibrozil, nên tránh sử dụng đồng thời GON SA ATZETI và gemfibrozil.

Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác

Do làm tăng nguy cơ các bệnh lý cơ khi sử dụng chung các chất ức chế HMG-CoA reductase và fenofibrat, nên thận trọng khi sử dụng GON SA ATZETI đồng thời với fenofibrat.

Các fenofibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến bệnh sỏi mật. Nếu bệnh nghi ngờ sỏi mật ở bệnh nhân đang dùng GON SA ATZETI và một fenofibrat, các xét nghiệm về túi mật nên được chỉ định và xem xét thay đổi liệu pháp điều trị giảm lipid máu.

Niacin liều cao (> 1 g/ngày)

Nguy cơ các ảnh hưởng trên cơ xương tăng lên khi sử dụng đồng thời GON SA ATZETI và niacin, nên xem xét giảm liều GON SA ATZETI trong trường hợp này.

Digoxin

Khi sử dụng đồng thời nhiều liều atorvastatin và digoxin, nồng độ digoxin trong huyết tương có thể tăng lên khoảng 20%. Bệnh nhân đang sử dụng digoxin nên được theo dõi chặt chẽ.

Các thuốc tránh thai đường uống

Sử dụng đồng thời atorvastatin và các thuốc tránh thai đường uống có thể làm tăng AUC của norethindron và ethinyl estradiol. Cần lưu ý điều này khi chọn thuốc tránh thai cho phụ nữ đang sử dụng GON SA ATZETI.

Rifampin và các chất cảm ứng CYP3A4

Sử dụng đồng thời atorvastatin và các chất cảm ứng CYP3A4 (như efavirenz, rifampin) có thể dẫn đến giảm nồng độ của atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo sử dụng đồng thời GON SA ATZETI và rifampin, sự trì hoãn hấp thu atorvastatin sau khi uống rifampin có liên quan đến sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Colchicin

Các trường hợp mắc bệnh về cơ, bao gồm tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời atorvastatin và colchicin, thận trọng khi chỉ định atorvastatin cùng với colchicin.

Cholestyramin

Sử dụng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC của ezetimibe khoảng 55%. Tác dụng giảm LDL-C do ezetimibe có thể bị hạn chế do tương tác này.

Thuốc chống đông coumarin

Khi sử dụng đồng thời GON SA ATZETI và warfarin, nên theo dõi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) (là một chỉ số biểu thị thời gian đông máu nhưng đã loại trừ các yếu tố sai biệt giữa các phòng thí nghiệm khác nhau).

Amiodaron

Khi dùng phối hợp với Amiodaron, không nên dùng liều atorvastatin quá 20mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác (như Pravastatin).

8.TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn theo tần suất và hệ cơ quan

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR <1/10

Thần kinh: Chóng mặt.

Hô hấp: Ho

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy.

Cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, yếu cơ, đau cơ xương.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali huyết.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm phế quản, viêm xoang.

Tim mạch: Cảm giác nóng bừng.

Xét nghiệm: Tăng ALT, AST.

Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR <1/100

Thần kinh: Rối loạn vị giác, dị cảm, đau đầu.

Tâm thần: Trầm cảm, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Bệnh cúm.

Hô hấp: Khó thở

Tim mạch: Chậm nhịp xoang.

Tiêu hóa: Đau vùng bụng, cảm giác khó chịu, bụng căng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày.

Da và mô dưới da: Mụn trứng cá, mày đay.

Cơ xương và mô liên kết: Đau lưng, yếu cơ, co thắt cơ, cứng cơ.

Rối loạn chung: Suy nhược, phù, mệt mỏi, khó chịu.

Xét nghiệm: Tăng phosphatase kiềm, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng men gan, bất thường xét nghiệm chức năng gan, tăng cân, tăng nồng độ creatinin kinase.

Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong quá trình lưu hành sản phẩm kết hợp ezetimibe/atorvastatin trên thị trường. Không phải tất cả các phản ứng được liệt kê đều liên quan đến ezetimibe hay atorvastatin.

Thị giác: Nhìn mờ, rối loạn thị giác.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mũi họng, nhiễm trùng đường tiểu, viêm xoang, viêm họng.

Máu và hệ lympho: Giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng bao gồm phản vệ, phù, phát ban và mày đay

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Ăn không ngon, rối loạn ăn uống, tăng hoặc giảm đường huyết, tăng HbA1c.

Thần kinh: Giảm cảm giác, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...), đau thần kinh ngoại biên.

Tâm thần: Ác mộng.

Tai và mê đạo: Ù tai, điếc.

Mạch: Tăng huyết áp, đột quỵ do xuất huyết não.

Hô hấp: Ho, đau họng - thanh quản, chảy máu cam, hen suyễn.

Da dày, ruột: Viêm tụy, trào ngược dạ dày thực quản, ợ hơi, nôn, khô miệng.

Gan mật: Viêm gan, sỏi mật, viêm túi mật, suy gan, ứ mật.

Da và mô dưới da: Ngứa, phát ban, phù mạch, viêm da bóng nước, rụng tóc.

Cơ xương và mô liên kết: Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch, hội chứng tiêu cơ vân có thể dẫn đến tử vong (triệu chứng và dấu hiệu như yếu cơ, đau cơ, sưng cơ, nước tiểu đậm màu, myoglobin niệu, tăng creatin kinase huyết thanh, suy thận cấp, loạn nhịp tim, đau cổ, sưng khớp, viêm cơ, đau gân)

Sinh dục: To vú ở nam, rối loạn cương dương.

Rối loạn chung: Đau ngực, phù ở ngoại biên, sốt.

Tổn thương, ngộ độc: Đứt gân, chấn thương.

Xét nghiệm: Có tế bào bạch cầu trong nước tiểu, tăng creatin phosphokinase.

9. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Atorvastatin/ ezetimibe

Không có liệu pháp điều trị đặc hiệu khi dùng quá liều Atorvastatin/ ezetimibe. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ được theo yêu cầu.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng ezetimibe với liều 50 mg/ ngày cho 15 người khỏe mạnh trong 14 ngày, liều 40 mg/ ngày cho 18 bệnh nhân có tăng lipid huyết nguyên phát trong 56 ngày và liều 40 mg/ ngày cho 27 bệnh nhân bị tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử trong 26 tuần, nhìn chung được dung nạp tốt. Một nữ bệnh nhân tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử đã tình cờ dùng quá liều của ezetimibe 120 mg/ ngày trong 28 ngày nhưng không có báo cáo về các triệu chứng lâm sàng hay các bất thường trên xét nghiệm cận lâm sàng.

Atorvastatin

Do tỉ lệ gắn kết của thuốc với protein huyết tương lớn nên thẩm phân máu làm tăng không đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

11. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI HỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 05.06.2022.

12. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

04303.T1

DAVIPHARM

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ (DAVIPHARM)
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam
Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688